Aus dem Institut für medizinische Statistik der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. et phil. Karl Freudenberg

Die Häufigkeit multipler maligner Tumoren und ihre Verteilung auf die verschiedenen Organsysteme

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jürgen Freiherr von Rosen

aus

Grocholin/Krs. Schubin/Polen

1966

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus dem Institut für medizinische Statistik der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. et phil. Karl Freudenberg

Die Häufigkeit multipler maligner Tumoren und ihre Verteilung auf die verschiedenen Organsysteme

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jürgen Freiherr von Rosen

aus

Grocholin/Krs. Schubin/Polen

Dekan: Professor Dr. med. Alfred N. Witt

Referent: Professor Dr. med. Kurt Köhn

Korreferent: Professor Dr. med. Max Brandt

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 19. 11. 1966

I Problematik

1) Zur Frage der Tumormultiplizität

Die Frage des Auftretens multipler, voneinander unabhängiger, maligner Tumoren wird schon seit mehr als 100 Jahren diskutiert, wobei von Rokitansky (25) den Begriff der primären und sekundären Geschwulstbildung prägte. Billroth (5), Cocchi (7), Epstein (8), Goetze (10), Siebke (29), u.a. haben Definitionen für eine Trennung von primären und sekundären Malignomen aufgestellt; dabei bestanden allerdings über die Kriterien der Unabhängigkeit der Tumoren sehr unterschiedliche Meinungen.

Die Definition Cocchi's erscheint uns am brauchbarsten; er erkennt eine echte Tumormultiplizität an beim Vorliegen von

1) verschiedenem histolog. Bau,
2) gleichem histolog. Bau, aber topograph.-anatom. Trennung d. h. ohne Bestehen einer direkten Metastasenstrasse.

Keine primäre Multiplizität liege vor bei

1) gleichem Reiz auf ein Organ oder Organsystem,
2) gleichem histolog. Bau und Bestehen einer Metastasenstrasse,
3) Kontakt- und Implantationskrebsen.

Die genaue Erfassung von primär multiplen Malignomen ist dadurch erschwert, dass Fehlerquellen auftreten aufgrund

1) der "kleinen Zahl", Köhn (16),
2) der "Zufallsabweichung von der Grundwahrscheinlichkeit", Koller (17),
3) des unterschiedlichen Altersaufbaues des untersuchten Personenkreises, Bartelheimer u. Maurer (1),
4) der ungenauen Diagnose "Altersschwäche", hinter der sich einfache und natürlich auch multiple Malig-

nome verbergen können, Bauer (2), Roesle (24), Freudenberg (9),
und vieler anderer Faktoren wie geographischer Verhältnisse, Owen (22), Hurt u. Broders (13), Herkunft des statistischen Materials, z. B. aus einer Frauenklinik, Huber (12) oder HNO-Klinik, Epstein (8), u.a. mehr.

Freudenberg (9) vertritt die Ansicht, dass allein der Pathologe mit grösstmöglicher Sicherheit erkennen kann, ob bei einem mit malignem Tumor Verstorbenen multiple Primärtumoren bestanden haben oder nicht. Bauer (2) weist darauf hin, dass zur Obduktion kein repräsentativer Querschnitt komme, da nur eine geringe Zahl der Toten seziert werde und diese fast alle Krankenhausinsassen gewesen seien.

Eine ausführliche Literaturangabe findet sich bei Rollert (26).

2) Zur Frage der Tumordisposition

In der Frage der Tumordisposition werden drei verschiedene Theorien vertreten:

1) Hemmender Einfluss eines Malignoms auf die Entstehung eines zweiten, Boyd (6), Murray (21), Peller (23), Siebke (29).
2) Fördrender Einfluss eines Malignoms auf die Entstehung eines zweiten, Cocchi (7), Hurt u. Broders (13), Schreiner u. Wehr (28), Slaughter (3o), Tullis (33)u.a.
3) Zufallsbedingte Häufigkeit gemäss der nach der Wahrscheinlichkeit erwarteten Anzahl, Bauer (2), Hanlon (11), Köhn (16), v. Karger (14), Watson (35), Zylman (36) u.a.

Während die Theorie des hemmenden Einflusses die wenigsten Anhänger findet, da sie sich z.T. auf Tierversuche, Murray (21) u.a. oder wenig exakte Auswertung von Krebsstatistiken begründet (Lit. s. Rollert (26)), wird die Frage

der Zufallsabhängigkeit oder des fördernden Einflusses eines Malignoms auf die Bildung eines zweiten auch heute noch diskutiert. Auch in unserer Arbeit wollen wir dazu Stellung nehmen.

3) Zur Frage der Organdisposition

Verschiedene Autoren haben auf den bevorzugten Befall gleicher Organe oder Organsysteme durch multiple Malignome hingewiesen, z.B.

Berson und Berger (4) für den Dickdarmkrebs,
Huber (12) für gewisse systemzugehörige Genitalabschnitte,
Kilgore (15) für das Mammacarcinom,
Lund (19) für multiplen Krebs der Wangenschleimhaut
Mider u. Schilling (2o) für multiplen Brust- und Dickdarmkrebs,
Schinz (27) für Doppeltumoren in demselben Hohlorgan oder in symmetrischen Organgen.

Auch Hurt u. Broders (13), Slaughter (3o), Springorum (31), Watson (35) u.a. nehmen ein häufigeres Vorkommen multipler Malignome im gleichen Organ oder Organsystem an, als der Wahrscheinlichkeit nach zu erwarten wäre.

Huber (12) und Krone (18) vermuten endogene, Huber (12) auch exogene Faktoren bei der Entstehung multipler Genitalcarcinome. Huber (12) weist auf ein zufälliges Zusammentreffen bei weiblichen genital-extragenitalen Malignomkombinationen hin. Springorum (31) diskutiert die Bedeutung exogener Noxen für gleiche Organe und Organsysteme. Demgegenüber beobachtete v. Karger (14) keine Art von Organdisposition.

II Kasuistik

Unsere Untersuchungen basieren auf dem Sektionsmaterial des patholog.-anatom. Institutes des städt. Krankenhauses Westend der Freien Universität Berlin aus den Jahren

1955-61 und dem des Seckenbergischen patholog. Instituts der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M aus den Jahren 1956-64. Unter den insgesamt 17 868 Sektionen wurden 5268 Fälle (= 29,4 %) mit 5443 bösartigen Tumoren oder Systemerkrankungen gefunden, die nach Geschlecht, Sitz und Altersjahrzehnten eingeteilt wurden (Tab. I). Unter diesen fanden wir 85 Fälle mit primär multiplen Malignomen (= 1,62 % aller Malignome), die in Tab. II einzeln aufgeführt werden. Tab. III zeigt die multiplen Malignome, eingeteilt nach Geschlecht, Alter und Organgruppen.

Alle Fälle, in denen bei der Obduktion eine gewisse Unsicherheit bestand, ob eine Metastase oder ein Primärtumor vorlag, sind in dieser Statistik nicht berücksichtigt worden. Insgesamt beläuft sich ihre Anzahl auf nicht mehr als etwa 10 % der echten multiplen Malignome.

Wir haben Rollert's Einteilung der Malignome in 10 Organgruppen übernommen, um uns so die Möglichkeit zu erhalten, mit einem grösseren Material arbeiten zu können. Die Gruppen sind durch römische Ziffern gekennzeichnet.

Gr. I Verdauungstrakt: Mundhöhle, Rachen, Oesophagus, Magen-Darm-Kanal
Gr. II Leber, Gallenwege, Gallenblase, Pankreas, Peritoneum
Gr. III Oberer Respirationstrakt: Nasenhöhle mit Nasennebenhöhlen einschliesslich Mittelohr, Larynx, Trachea
Gr. IV Unterer Respirationstrakt: (= Bronchien, Lungen), Pleura, Mediastinum
Gr. V Weibliches Genitale: Vulva, Vagina, Uterus, Tuben, Ovarien; Mamma
Gr. VI Männl. Genitale: Testes, Samenblase, Prostata
Gr. VII Harnorgane: Niere bis Harnröhre
Gr. VIII Haut, Gehörgang, Auge, Knochen, Skelettmuskulatur. Herz, Herzbeutel, peripheres und vegetatives Nervensystem, endokrine Drüsen

Gr. IX Gehirn
Gr. X Blutbildendes und lymphatisches System

Bei den Hautkrebsen haben wir die in ihrer Malignität etwas umstrittenen Basaliome nicht in die Statistik mitaufgenommen, da man sie wohl nicht gleichwertig neben ein Bronchial- oder Magencarcinom stellen kann (siehe auch Rollert (26)). Hämoblastosen wurden als neoplastische Krankheiten angesehen. Die Lymphogranulomatose haben wir in diese Statistik nicht miteinbezogen.

Tabelle I

Malignomverteilung nach Alter, Geschlecht und Organ

a) Männer: 2940 Fälle mit 3034 Malignomen, dabei
46 Fälle mit multiplen Malignomen, davon
2 Fälle mit Dreifachtumoren

Alter in J.	I	II	III	IV	VI	VII	VIII	IX	X	Zus.
bis 49	64	23	7	98	15	18	31	27	100	383
50- 59	158	64	25	388	17	65	28	26	68	839
60- 69	255	77	53	411	40	91	24	16	68	1035
70- 79	209	48	29	149	58	36	22	4	49	604
80 u. mehr	75	20	14	9	28	12	8	1	6	173
zusammen	761	232	128	1055	158	222	113	74	291	3034

b) Frauen: 2328 Fälle mit 2409 Malignomen, dabei
39 Fälle mit multiplen Malignomen, davon
3 Fälle mit Dreifachtumoren

Alter in J.	I	II	III	IV	V	VII	VIII	IX	X	Zus.
bis 49	50	15	5	28	257	11	32	34	78	510
50- 59	99	43	8	61	256	22	22	26	55	592
60- 69	160	81	11	56	239	42	26	14	86	715
70- 79	146	64	4	34	113	27	23	2	45	458
80 u. mehr	56	21	2	7	27	8	10	-	3	134
zusammen	511	224	30	186	892	110	113	76	267	2409

Tabelle II

Liste der aus den Sektionsprotokollen ermittelten Fälle mit primär-multiplen Malignomen, getrennt nach Geschlecht und Institut, unter Angabe des Alters und, soweit möglich, des Erscheinungsjahres des Tumors.

Bei der Zusammenstellung dieser Statistik war uns bewusst, wie schwierig es oft zu entscheiden ist, ob zwei Tumoren von gleichem histologischen Bau voneinander unabhängig sind oder nicht. Wir haben deshalb stets die Beurteilung des Sekanten als bindend für uns angesehen und nur solche Fälle mit multiplen Malignomen in der Kasuistik aufgeführt, die vom Sekanten als zweifelsfrei voneinander unabhängig angesehen wurden. Alle zweifelhaften Fälle wurden nicht mitberücksichtigt.

a) Männer (Bln)

1)	69/55	54 J.	1943	Carcinom des Colon transversum
			1955	Ulcuscarcinom des Magens
2)	334/55	58 J.	1945	Kehlkopfcarcinom
			1955	Bronchialcarcinom
3)	754/55	61 J.	1955	Cardiacarcinom und Harnblasencarcinom
4)	980/55	71 J.	1955	Kehlkopfcarcinom und leukämische Lymphadenose
5)	1151/55	77 J.	1943	Darmcarcinom
			1955	Bronchialcarcinom und Hypernephrom
6)	268/56	67 J.	1955	Bronchialcarcinom (Plattenepithel)
			1956	Adenocarcinom der Samenblasen
7)	299/56	72 J.	1956	Rectumcarcinom (papillär-polypöses Adenocarcinom) und kleinzelliges Carcinom der Gallenblase
8)	344/56	77 J.	1955	Gallertkrebs des Colon sigm.
			1956	Hypernephrom

9)	368/57	81 J.	1957	Adenocarcinom der Cardia und Prostatacarcinom
1o)	714/57	81 J.	1957	Plattenepithelcarcinom des mittl. Oesophagusdrittels und verschleimendes Adenocarcinom des Magens
11)	87o/58	82 J.	1958	Rectumcarcinom und Prostatacarcinom
12)	31/59	69 J.	1958	Prostatacarcinom
			1959	Mammacarcinom rechts
13)	276/59	82 J.	1959	Adenocarcinom d. Colon ascend., Adenocarcinom d. Colon transv. und hepatozellulares Leberca.
14)	68o/59	57 J.	1959	Magencarcinom und Coloncarcinom
15)	691/59	66 J.	1958	Prostatacarcinom
			1959	hypernephroider Tumor d. re. Niere
16)	548/6o	59 J.	196o	Bronchialcarcinom und hypernephroides Carcinom
17)	961/6o	64 J.	196o	Coecumcarcinom und Carcinom d. Flexura hepatica
18)	126/61	61 J.	196o	Kehlkopfcarcinom
			1961	Magencarcinom
19)	668/61	74 J.	1959	Prostatacarcinom
			1961	akute Leukose
2o)	776/61	68 J.	1956	Rectumcarcinom
			1961	Magencarcinom
21)	785/61	72 J.	1959	myeloische Leukämie
			196o	Bronchialcarcinom

Männer (Ffm):

22)	254/56	27 J.	1953	Chorionepitheliom
			1956	Seminom li
23)	866/56	59 J.	1956	kleinzell. Bronchialca. Adenoca. der Cardia

24)	372/57	51 J.	1955	adenoides Zylinderzellca d. Lunge
			1957	Zylinderzellca. des Rectums
25)	55o/57	76 J.	1954	Zungencarcinom (Plattenepith.)
			1957	Bronchialca. (typ. kleinzell.)
26)	1o62/57	73 J.	1957	Adenoca. des Magens
				kleinzell. Prostataca.
27)	127/58	74 J.	1958	scirrhöses Magenca.
				Adenoca. der Prostata
28)	418/58	58 J.	1952	Bronchialca re
			1958	verhorn. Plattenep.-Ca li OL-Bronchus
29)	683/58	71 J.	1958	kleinzell. Prostataca.
				Glioblastoma multiforme
3o)	4o4/59	71 J.	1957	Adenoca des Rectums
			1959	Bronchialca. (nicht verhorn.Pl.ep.)
31)	499/59	64 J.	1953	Kehlkopfca. (verhorn.Plattenep.)
			1959	Hypernephrom
32)	935/59	65 J.	1959	Bronchialca
				schleimbild., adenoides Rectumca
33)	239/6o	58 J.	196o	Leiomyosarkom d. Ileums
				Bronchialca (nicht verhorn.Pl.ep.)
34)	3o4/6o	6o J.	1959	scirrhöses Magenca
			196o	Bronchialca
35)	678/6o	76 J.	1959	chron. lymphat. Leukämie
			196o	Bronchialca (gering verh. Pl.ep.)
36)	682/6o	64 J.	196o	Pankreasca (adenoid)
				Bronchialca (undiff. Plattenep.)
37)	699/6o	58 J.	1959	Larynxca
			196o	Cardiaca (verhorn. Plattenep.)
38)	1o31/61	57 J.	1959	undiff. kleinzell. Bronchialca
			196o	Adenoca des Magens
39)	1o37/6o	77 J.	1958	Adenoca der Lunge
			196o	Adenoca der Prostata
4o)	1o76/6o	59 J.	1956	Leiomyosarkom der Niere
			196o	metastasierendes Pleuraendotheliom
41)	1141/6o	81 J.	1952	Larynxca (verhorn. Plattenep.)
			196o	Spindelzellsarkom d. Beckenbinde-
				gewebes

42)	416/62	67 J	1962	kleinz. solid. Bronchialca re UL subpleur. unverhorntes Platten-epithelca li OL (Narbenca)
43)	743/63	85 J	1963	scirrh. Magenca, z.T. polypös-medullär Adenoca d. Sigma (polypös-schleimbild.)
44)	56/64	74 J	1961	Pankreasca
			1964	Hypernephrom
45)	93/64	63 J	1964	Bronchialca
				Hypernephrom
46)	2o5/64	93 J	1962	Stimmbandca
			1964	Cardiaca

b) Frauen (Bln):

1)	514/55	74 J	1955	Magenca
				Rectumca
2)	6o1/55	72 J	1952	Mammaca li
			1954	Mammaca re
				Tonsillenca
3)	162/56	61 J	1942	Corpusca des Uterus
			1955	Bronchialca
4)	632/56	88 J	1956	Magenca
				Nierenbecken-Schleimhautca
5)	9o5/56	67 J	1956	Bronchialca
				Gallenblasenca
6)	1118/56	62 J	1955	Adenoca des Colon sigm.
				endozystisch wachs. Ca re Ovar
7)	863/57	68 J	1943	Uterusca (Exstirpation)
			1944	Mammaca li (Ablatio)
8)	1o38/57	66 J	1931	Mammaca li
			1957	Ovarialca re
9)	614/58	67 J	1958	Adenoca des Rectums
				Gallertca des Ovars
1o)	784/58	61 J	früher	U-terusca
			1957	Leberca
11)	344/59	79 J	1959	Gallenblasenca
				Portioca

12)	46o/59	75 J	1959	Oesophagusca
				Hypernephrom re
13)	89o/59	55 J	1956	Mammaca re
			1959	Uterusca
14)	441/6o	68 J	196o	Zylinderzellenca des Ovars
				polymorphzell. retroperiton. Sarkom
15)	787/6o	88 J	196o	Plattenepithelca d. Oesophagus
				scirrh. Adenoca der Gallenblase
16)	11/61	41 J	196o	Glioblastoma multiforme
				Magenca
17)	1o7/61	41 J	1957	Mammaca li
			196o	Bronchialca
18)	4oo/61	63 J	1944	Mammaca beiderseits
			196o	Ovarialca
19)	648/61	61 J	1958	Mikroparamyeloblastenleukämie
			1961	scirrh. Mammaca li
2o)	1o49/61	61 J	1958	Adenoca der linken Mamma
			1961	hyperplastische Leukose

Frauen (Ffm):

21)	37/56	77 J	1954	Mammaca
			1956	typisch kleinzell. Bronchialca
22)	1136/56	47 J	1955	Portioca
			1956	Bronchialca (nicht verhorn. Pl.ep.)
23)	253/57	61 J	1950	chron. myeloische Leukämie
			1957	scirrh. Magenca
24)	4oo/57	62 J	1954	Mammaca re
			1957	Bronchialca li (verhorn. Pl.ep.)
25)	449/57	83 J	1957	Mammaca
				Gallertca des Colons
26)	547/57	66 J		früher Portioca
			1957	Bronchialca (nicht verhorn. Pl.ep.)
27)	676/57	62 J	1956	Corpusca
			1957	Adenoca des Colons

28)	43/58	47 J	1952	Uterusca
			1958	Bronchialca (polymorphzll. Pl.ep.)
29)	811/59	51 J	1957	scirrh. solides Mammaca
			1959	scirrh. kleinzell. Magenca
3o)	537/6o	56 J	1957	wenig differenz. Adenoca d. Mamma
			196o	Akute myeloblastische Leukämie
31)	742/6o	76 J	1959	Portioca
			196o	Bronchialca (undiff. Pl.ep.)
32)	761/6o	62 J	1956	scirrh. Mammaca
			196o	Paramyeloblastenleukämie
				Hämozytoplast. Retikuloblastom
33)	1o27/6o	67 J	1953	Portioca
			196o	undifferenz. Bronchialca
34)	973/61	36 J	1961	spindelzelliges Schildrüsenca
				Leberadenoca
				metastasiertes Phäochromozytom
35)	327/62	49 J	1958	Plattenepithelca d. Portio
			1962	scheimbild. Adenoca d. Rectums
36)	1o97/62	6o J		Altes Mammaca
			1962	scirrh. Magenca
37)	62/63	86 J	1956	Spinozelluläres Ca d. Wange (Rezidiv)
			1958	papillär-adenoides Collumca
38)	733/63	62 J	1954	Ovarialca
			1963	Adenoca des Rectums
39)	434/64	63 J	1963	Collumca
			1964	Hypernephroides Ca

Tabelle III

Die multiplen Malignome, eingeteilt nach Geschlecht, Alter und Organgruppe

a) Männer: 46 Pat. mit multiplen Malignomen
94 Malignome

Alter in J.	I	II	III	IV	VI	VII	VIII	IX	X	zus.
bis 49	-	-	-	-	2	-	-	-	-	2
5o- 59	8	-	2	8	-	2	-	-	-	2o
6o- 69	9	1	2	8	3	4	1	-	-	28
7o- 79	7	2	1	6	5	3	-	1	4	29
8o u. mehr	9	1	2	-	2	-	1	-	-	15
zusammen	33	4	7	22	12	9	2	1	4	94

b)Frauen: 39 Pat. mit multiplen Malignomen
81 Malignome

Alter in J.	I	II	III	IV	V	VII	VIII	IX	X	zus.
bis 49	2	1	-	3	4	-	2	1	-	13
5o- 59	1	-	-	-	4	-	-	-	1	6
6o-69	6	2	-	4	2o	1	1	-	5	39
7o- 79	4	1	-	3	6	1	-	-	-	15
8o u. mehr	3	1	-	-	2	1	1	-	-	8
zusammen	16	5	-	1o	36	3	4	1	6	81

III Diskussion

i) Häufigkeit multipler Malignome

Wir verwenden die Methode der erwartungsmässigen Ereignisse nach Freudenberg (9) im Kapitel "Standardisierung". Als Grundlage der Berechnung dienen die Zahlen der Todesursachenstatistik für bösartige Neubildungen einschliesslich der Neubildungen der blutbildenden und lymphatischen Organe (= B18) der Bundesrepublik Deutschland für 196o (32), da unser Zahlenmaterial aus den Jahren 1955-64 stammt.

Wir gingen bei unserer Berechnung von der Hypothese aus, dass ein Krebskranker die gleiche Chance habe, an einem zweiten Krebs zu erkranken, wie ein Gesunder an einem ersten.

Dann errechneten wir die erwartete Anzahl der mit Doppeltumoren Gestorbenen durch Multiplikation der Todesfälle an "B 18", bezogen auf 100 000 Lebende, mit der Zahl der beobachteten Malignome in unserem Material, aufgegliedert nach Alter und Geschlecht. Die erhaltene Zahl ist die Menge an Tumorträgern, die nach unserer Hypothese innerhalb eines Jahres an einem vom ersten unabhängigen zweiten Malignom erkrankt.

Wir nehmen weiterhin eine durchschnittliche Dauer der Krebserkrankungen vom Beginn bis zum Exitus von 2-3 Jahren an; wir multiplizieren deshalb unser Ergebnis mit 2,5 (s. Rollert (26)). Will man eine andere Zeitdauer als den wahrscheinlichen Durchschnitt einsetzen, so verändern sich die Zahlen der Gestorbenen proportional, d.h. für eine Zeitdauer von x Jahren im Verhältnis x : 2,5.

Als Beispiel für die Berechnung sei die Altersklasse 50-59 Jahre der Männer angeführt:

Erwartete Gestorbene mit multiplen Malignomen auf 1 Jahr bezogen:

$$309 \cdot \frac{839}{100\,000} = 2{,}59$$

auf 2,5 Jahre bezogen:

$$2{,}5 \cdot 2{,}59 = 6{,}49$$

d. h., für diese Altersklasse wird eine Häufigkeit von 6,49 an multiplen Malignomen erwartet.
Beobachtete Gestorbene: 10

Tabelle IV

Todesfälle an bösartigen Neubildungen (B 18) in der Bundesrepublik Deutschland und Lebende 1960 (32)

Alter in J.	Todesf. B18		Lebende in 1000		Todesf. B18 auf 100 000 Lebende		M + F zus.
	M	F	M	F	M	F	
bis 49	4466	7160	18204	19144	25	37	
50-59	10556	10215	3419	4074	309	251	
60-69	17130	15171	2128	2953	805	514	
70-79	16195	16198	1105	1588	1466	1020	
üb.80	6592	7244	321	488	2054	1617	
zus.	54939	55988	25176	28205	218	199	208

Tabelle V

Krebskranke mit einfachen Malignomen und tatsächlichen und erwarteten mult. Malignomen, nach Altersgruppen aufgeteilt.

Alter in J.	einf. Malign.			multiple Malignome tatsächl.			erwartet		
	M	F	zus.	M	F	zus.	M	F	zus.
bis49	383	510	893	1	6	7	0,24	0,47	0,71
50-59	839	592	1431	10	3	13	6,49	3,72	10,21
60-69	1035	715	1750	14	20	34	20,8	9,35	30,15
70-79	604	458	1062	14	6	20	17,75	11,67	29,42
üb.80	173	134	307	7	4	11	8,9	5,42	14,32
zus.	3034	2409	5443	46	39	85	54,18	30,63	84,81

In unserer Zusammenstellung stimmen also die tatsächlichen mit den erwarteten multiplen Malignomen weitgehend überein. Damit wird unsere Hypothese des zufälligen Zusammentreffens zweier Malignome ohne fördernden oder hemmenden Einfluss des ersten auf die Entstehung des zweiten Malignoms bestätigt.

2) Berechnung des durchschnittl. Sterbealters

Tabelle VI

Vergleich der einfachen und multiplen Malignome, eingeteilt nach Geschlecht und Altersdezennien.

Männer: 2940 Fälle mit 3034 Malignomen, davon
46 Fälle (= 1,56 %) mit multiplen Malignomen

Frauen: 2328 Fälle mit 2409 Malignomen, davon
39 Fälle mit mult. Malignomen (= 1,62 %)

Alter in J.	einf. Malign.		mult. Malign.	
	M	F	M	F
bis 49	383	510	1	6
50 - 59	839	592	10	3
60 - 69	1035	715	14	20
70 - 79	604	458	14	6
80 u. mehr	173	134	7	4
zusammen	3034	2409	46	39

Für die Berechnung des durchschnittlichen Sterbealters benutzen wir folgende Methode:
Wir multiplizieren die Zahl der in den einzelnen Altersdezennien aufgetretenen Malignome mit dem mittleren Alter des betreffenden Dezenniums, addieren die erhaltenen Produkte und dividieren die Summe durch die Gesamtzahl der Malignome.

Beispiel: Wir setzen das mittlere Alter des 6. Dezenniums mit 55 Jahren an und erhalten:

$$839 \cdot 55 = 46\,145$$

Für das erste bis fünfte Dezennium setzen wir 45 Jahre als mittleres Lebensalter, für das siebente 65 Jahre usw.

Das durchschnittliche Sterbealter der Kranken mit multiplen Malignomen haben wir zur Vermeidung von Fehlerquellen aufgrund der kleinen Zahl direkt ausgerechnet.
Ergebnis:

	durchschnittl. Sterbealter mit einf. Malign.	mult. Malign.
Männer	62,8 Jahre	67,7 Jahre
Frauen	61,3 Jahre	63,9 Jahre

Bei dem Vergleich des durchschnittl. Sterbealters der Kranken mit einfachen und multiplen Malignomen ist eine deutliche Verschiebung zu höheren Lebensaltern der Patienten mit multiplen Malignomen erkennbar.

Diese Differenz könnte darin begründet liegen, dass erstens Malignome, die in jüngeren Lebensaltern auftreten, bösartiger sind und schneller zum Tode führen als solche, die später auftreten, und somit ein kürzerer Zeitraum für die Entstehung eines zweiten Malignoms vorhanden ist (Zylman (36)),
zweitens bei alten Menschen die verschiedenen Gewebe eine grössere Krebshäufigkeit zeigen als bei jungen, sodass sich eher gleichzeitig mehrere Krebse entwickeln können (Krebs als Alterserkrankung bei vielen Autoren).

Nach v. Karger (14) gibt es nur unbedeutende Unterschiede im Sterbealter von Kranken mit einem bzw. mehreren Malignomen. Das jüngere Sterbealter krebskranker Frauen gegenüber krebskranken Männern, wie es in unserer Statistik sowohl bei den einfachen als auch bei den multiplen Malignomen zu erkennen ist, dürfte auf das frühzeitige Auftreten des weiblichen Genitalcarcinoms zurückzuführen sein. Bei uns liegt das durchschnittliche Sterbealter von Frauen mit einem Malignom der Gruppe V (weibl. Genitale u. Mamma) bei 58,2 Jahren (vgl. auch Zylman (36)), mit einer Gesamthäufigkeit von 37 % aller weiblichen Malignome.

3) Organverteilung bei den multiplen Malignomen

Wir setzen bei der Organverteilung der multiplen Malignome ebenfalls eine Zufälligkeit voraus und vergleichen dann die tatsächlichen mit den erwarteten multiplen Malignomen (Tab.VII)
Berechnung der erwarteten mult. Malignome:

Es wird erwartet, dass die Häufigkeit des Auftretens von Malignomen einer Organgruppe bei einfachen und multiplen Malignomen gleich ist.

$$\frac{\text{einf. Malign., gesamt}}{\text{mult. Malign., gesamt}} = \frac{\text{einf. Malignome, Gr. I}}{\text{erwart., mult. Malign., Gr. I}}$$

$$3034 : 94 = 761 : x \qquad x = 23{,}6$$

Tabelle VII

Vergleich der einfachen mit den tatsächlichen und erwarteten mult. Malignomen, eingeteilt nach Geschlecht und Organgruppen

	einf. Malign.		mult. Malign. tatsächl.		mult. Malign. erwartet		erwart. in %	
Organgr.	M	F	M	F	M	F	M	F
I	761	511	33	16	23,6	17,2	25,1	21,3
II	232	224	4	5	7,2	7,5	7,6	9,3
III	128	3o	7	-	3,9	1,o	4,1	1,2
IV	1o55	186	22	1o	32,7	6,3	35,o	7,8
V	-	892	-	36	-	3o,o	-	37,o
VI	158	-	12	-	4,8	-	5,1	-
VII	222	11o	9	3	6,9	3,8	7,3	4,6
VIII	113	113	2	4	3,5	3,8	3,7	4,7
IX	74	76	1	1	2,4	2,5	2,5	3,1
X	291	267	4	6	9,o	8,9	9,6	11,o
zus.	3o34	24o9	94	81	94,o	81,o	1oo,o	1oo,o

Bei der Gegenüberstellung von einfachen und multiplen Malignomen, aufgeteilt nach Organgruppen, erkennt man, dass eine grössere Differenz zwischen erwarteten und tatsächlichen multiplen Malignomen nur bei den Gruppen I und IV (Verdauungstrakt bzw. unterer Respirationstrakt) besteht. Diese zeigen genau entgegengesetzte Verhältnisse bei den multiplen gegenüber den einfachen Malignomen. Als Grund dafür könnte das spätere Auftreten des Malignoms des Verdauungstraktes gegenüber dem des Bronchial- und Lungenkrebses in Frage kommen, wodurch die Möglichkeit zum Empfang eines zweiten Malignoms stiege (v. Karger (14), Zylman (36)).

Nach unseren eigenen Berechnungen (Methode s. S. 15) erhalten wir ein durchschnittl. Sterbealter von 66,o Jahren für einfache Malignome der Gruppe I und 61,o Jahren für solche der Gruppe IV. Da sich nach der Todesursachenstatistik der BR Deutschland 196o (32) die Zahl der an Krebs Gestorbenen bei Älterwerden erheblich erhöht, z. B. von 3o9 auf 1466 gestorbenen Männern auf 1oo ooo Lebende in den Altersdezennien 5o-59 bzw. 7o-79 Jahre (s.S.14), lässt es sich verstehen, dass die Kranken mit einem Malignom der Gruppe IV, die in durchschnittlich jüngerem Alter sterben als die Kranken mit einem Malignom der Gruppe I, weniger oft ein zweites Malignom erhalten werden als die aufgrund ihres höheren Alters stärker gefährdeten Kranken mit einem Malignom der Gruppe I.

Zur Untermauerung dieser These mag folgendes dienen: Das männl. Genitalmalignom zeigt bei uns mit 68,6 Jahren das höchste durchschnittl. Sterbealter (vgl. auch Bauer u. Ott (3), Wagner-v. Karger (34)). Dieses ist sicher durch das späte Auftreten und das langsame Wachstum des Prostatacarcinoms bedingt. Aufgrund des hohen durchschnittl. Sterbealters ist natürlich auch die Chance, ein zweites Malignom zu bekommen, für die an Genitalmalignom Erkrankten, gestiegen. Die Bestätigung glauben wir darin sehen zu können,

dass das männl. Genitalmalignom in unserer Statistik bei den multiplen Malignomen erheblich häufiger als erwartet aufgetreten ist, nämlich in zwölf statt wie erwartet in 4,8 Fällen.

4) Untersuchung über die Organkombinationen der mult. Malignome

In dieser Aufstellung untersuchen wir die Frage, ob das Zusammentreffen zweier Malignome von ihrem allgemeinen Häufigkeitsverhältnis bestimmt wird, oder ob es Organkombinationen gibt, die eine darüber hinausgehende Häufung zeigen. Dabei gehen wir davon aus, dass die prozentuale Häufigkeit der Malignome in der allgemeinen Statistik auch bestimmend für ihre Häufigkeit unter den multiplen Malignomen ist, d. h., je öfter ein Malignom im allgemeinen auftritt, desto öfter sollte es auch kombiniert auftreten. Die Werte der erwarteten Häufigkeit entnehmen wir der Tabelle VII (S.17).

In den Tabellen VIII-XII werden die Kombinationen von Malignomen der einzelnen Organgruppen miteinander, in absoluten und prozentualen Werten, und im Vergleich mit den aus der allgemeinen Tumorstatistik (S. 17) errechneten dargestellt.

a) Männer

aa) Kombinationen der Gruppe I (Verdauungstrakt):

Zahl der Malignome 33

Auftreten bei 26 Pat.

7x kombiniert mit der eig. Gruppe

28x insgesamt kombiniert, davon 2x als Dreifachmalignom

Tabelle VIII

Organgr.	mult. Malign.	in %	erwart.	in %	Differenz
I	7	25,o	25,1		- o,1
II	2	7,2	7,6		- o,4
III	3	1o,7	4,1		6,6
IV	9	32,1	35,o		- 2,9
VI	4	14,3	5,1		9,2
VII	3	1o,7	7,3		3,4
VIII	-	-	3,7		- 3,7
IX	-	-	2,5		- 2,5
X	-	-	9,6		- 9,6
zus.	28	loo,o	loo,o		o

Die Malignome der Gruppe I sind, innerhalb einer gewissen Schwankungsbreite, mit den Malignomen aller Gruppen in der erwarteten Häufigkeit kombiniert.

ab) Kombinationen der Gruppe IV(unterer Respirat.-Trakt):
Zahl der Malignome 22
Auftreten bei 2o Pat.
2x kombiniert mit der eig. Gruppe
21x insgesamt kombiniert, davon 1x als Dreifachmalignom

Tabelle IX

Organgr.	mult. Malign.	in %	erwart.	in %	Differenz
I	9	42,8	25,1		17,7
II	1	4,8	7,6		- 2,8
III	1	4,8	4,1		o,7
IV	2	9,5	35,o		- 25,5
VI	2	9,5	5,1		4,4
VII	4	19,1	7,3		11,8
VIII	-	-	3,7		- 3,7
IX	-	-	2,5		- 2,5
X	2	9,5	9,6		- o,1
zus.	21	loo,o	loo,o		o

Bei dieser Gruppe handelt es sich vorwiegend um Bronchialcarcinome.

Es fallen zwei Abweichnungen von dem erwarteten Wert auf:

1) Die Kombination mit der Gruppe I ist um 17,7 % häufiger als erwartet. Die Möglichkeit, dass Lungenmetastasen von Primärtumoren des Verdauungstraktes als unabhängige Malignome gewertet wurden, muss in dieser Zahl mitberücksichtigt werden, Deshalb kann die erhöhte Kombinationshäufigkeit noch nicht als Anhalt irgendeiner bevorzuguten Organdisposition dienen.

2) Die Kombination mit der eigenen Gruppe IV ist um 25,5 % geringer als erwartet. Diese Differenz ist wohl darauf zurückzuführen, dass erstens die Lebenserwartung der von Bronchialkrebs Befallenen erheblich geringer ist als die der übrigen Malignomträger. Bei uns beträgt sie 61,o Jahre gegenüber 63,7 Jahren aller anderen Krebskranken, d.h., die durchschnittl. Lebenserwartung der Bronchialcarcinom-Träger ist deutlich kürzer als die der anderen Malignomträger. Zum zweiten liegt die Differenz wohl in der Schwierigkeit der Diagnostik zweier primärer Bronchialcarcinome, auch bei autoptischer Untersuchung, begründet. Beruhen doch gerade Bronchialcarcinome häufig auf Metaplasie des Bronchialepithels aufgrund einer die ganze Lunge betreffenden exogenen Schädigung (Bauer u. Ott (3)), sodass zwei gleichzeitig entstandene primäre Tumoren häufig das gleiche histologische Bild haben können. Deshalb ist die Möglichkeit, dass primär multiple Bronchialcarcionome als voneinander abhängig gewertet werden, nicht von der Hand zu weisen.

Die übrigen Werte liegen, bei Berücksichtigung der geringen Zahl der Malignome, im Bereich der erwarteten Häufigkeit.

ac) Kombinationen der Gruppe VI (männl. Genitale):
Zahl der Malignome 12
Auftreten bei 11 Pat.
1x mit der eig. Gruppe kombiniert
11x insgesamt kombiniert

Tabelle X

Organgr.	mult. Malign.	in %	erwart. in %	Differenz
I	4	36,3	25,1	11,2
II	-	-	7,6	- 7,6
III	-	-	4,1	- 4,1
IV	2	18,2	35,o	- 16,8
VI	1	9,1	5,1	4,o
VII	1	9,1	7,3	1,8
VIII	1	9,1	3,7	5,4
IX	1	9,1	2,5	6,6
X	1	9,1	9,6	- o,5
zus.	11	loo,o	loo,o	o

Die Abweichungen der Kombinationen der Gruppe VI sind geringeren Grades. Die grösste Differenz liegt bei den Kombinationen mit Malignomen der Gruppe IV. Da das männliche Genitalmalignom bei uns ein durchschnittl. Sterbealter von 68,6 Jahren gegenüber dem von 61,o Jahren des Malignoms des unteren Respirationstraktes hat, dürfte auch hier der frühzeitige Tod der an Bronchialcarcinom Erkrankten der ausschlaggebende Grund für die Abweichung sein.
Die Werte sind wegen der geringen Zahl von 12 Malignomen der Gruppe VI ausserdem stark vom Zufall beeinflusst.

ad) Die Organkombinationen der übrigen Gruppen lassen wegen der geringen Zahl der Malignome keine beweisbaren Schlüsse zu. Eine Auffälligkeit konnte nicht festgestellt werden.

b) Frauen

ba) Kombinationen der Gruppe I (Verdauungstrakt):

Zahl der Malignome 16

Auftreten bei 15 Pat.

1x kombiniert mit der eig. Gruppe

15x insgesamt kombiniert, davon 1x als Dreifachmalignom

Tabelle XI

Organgr.	mult. Malign.	in %	erwart. in %	Differenz
I	1	6,6	21,3	- 14,7
II	1	6,6	9,3	- 2,7
III	-	-	1,2	- 1,2
IV	-	-	7,8	- 7,8
V	9	6o,o	37,o	23,o
VII	2	13,4	4,6	8,8
VIII	-	-	4,7	- 4,7
IX	1	6,6	3,1	3,5
X	1	6,6	11,o	- 4,4
zus.	15	loo,o	loo,o	o

Bei den Kombinationen dieser Gruppe fällt auf, dass die Häufigkeit der Kombination mit der Gruppe V (weibl. Genitale und Mamma) um 23,o % grösser ist als erwartet.

Der Grund dafür dürfte in der grossen Anzahl der Malignome der Gruppe V zu suchen sein, die in 31 von 39 Fällen, d. h., in fast 8o %, unter den Fällen mit multiplen Malignomen zu finden sind. So dürfte die Häufigkeit dieser Kombination im Bereich des Normalen liegen und sich auch die negative Kombinationshäufigkeit der Gruppe I mit sich selbst erklären. Bei v. Karger (14) sind 8 von 9 Malignomen der Gruppe I mit einem Genitalcarcinom vergesellschaftet.

bb) Kombinationen der Gruppe V (weibl. Genitale u. Mamma):
Zahl der Malignome 36
Auftreten bei 31 Pat.
5x kombiniert mit der eig. Gruppe
33x insgesamt kombiniert, davon 2x als Dreifachmalignom

Tabelle XII

Organgr.	mult. Malign.	in%	erwart.	in %	Differenz
I	9	27,3	21,3		6,0
II	2	6,0	9,3		- 3,3
III	-	-	1,2		- 1,2
IV	9	27,3	7,8		19,5
V	5	15,2	37,0		-21,8
VII	1	3,0	4,6		- 1,6
VIII	2	6,0	4,7		1,3
IX	-	-	3,1		- 3,1
X	5	15,2	11,0		4,2
zus.	33	100,0	100,0		0

Die Malignome der Gruppe V sind in 31 von 39 Fällen (= 79,5 %) unter den Frauen mit multiplen Malignomen vertreten; bei v. Karger (14) in 23 von 24 Fällen.
Zwei Werte weichen hier auffällig von den erwarteten ab. Der erste betrifft das um 19,6 % häufigere Zusammentreffen mit den Malignomen der Gruppe IV (unterer Respirationstrakt). Ob dieser Wert zufällig ist, oder ob hier noch andere, bisher unbekannte Ursachen mitspielen, lässt sich nicht sicher entscheiden. Eine Utersuchung mit grösserem Material könnte dieser Frage nachgehen.

Der zweite auffällige Wert betrifft die Kombinationshäufigkeit mit der eigenen Gruppe, die um 21,8 % zu niedrig liegt. Hier spielt sicherlich das von Huber (12) festgestellte verringerte Auftreten von Mammacarcinomen nach geheiltem Malignom des inneren Genitale eine Rolle. Bei Slaughter (30) machen die weiblichen intergenitalen Kombinationen rund 15 % aller multiplen Malignome (Frauen und Männer) aus, bei v. Karger (14)

ca 30 % aller weibl. multiplen Malignome; bei uns sind es ca 6 % aller multiplen Malignome (5 von 85) und ca 15 % aller weiblichen multiplen Malignome. Inwieweit die Zurückhaltung bei der Sektion hinsichtlich der Zulassung intergenitaler, primär-multipler Malignome eine Rolle spielt, wäre noch zu prüfen.

bc) Die Malignome der Gruppe IV (unterer Respirationstrakt) sind in 9 von 10 Fällen mit dem Malignom der Gruppe V (weibl. Genitale und Mamma) kombiniert, was bei der Häufigkeit des Auftretens der Malignome der Gruppe V nicht auffällig ist.

Bei den Malignomen der übrigen Gruppen konnte keine Besonderheit hinsichtlich ihrer Kombinationshäufigkeit festgestellt werden. Ausserdem lässt ihre geringe Zahl auch nur stark vom Zufall abhängige Schlüsse zu.

5) Zeitliche Aufeinanderfolge der multiplen Malignome

Bei der Untersuchung des Zeitpunktes des Auftretens der Malignome gingen wir von der Frage aus, ob vielleicht eine bestimmte Gruppe von Tumoren besonders häufig als erste auftritt und dadurch einen anderen Tumor nach sich zieht oder ob auch das zeitliche Zusammentreffen multipler Malignome vom Zufall abhängig ist, natürlich unter Berücksichtigung des Prädilektionsalters der verschienen Tumorgruppen.

a) Männer
94 Malignome, davon
53 metachron aufgetreten und
41 synchron aufgetreten

Organgr.	1. Malignom	gleichztg.	2. Malignom	zus.
I	7	19	7	33
II	1	3	-	4
III	6	1	-	7
IV	5	8	9	22
VI	4	5	3	12
VII	1	3	5	9
VIII	-	-	2	2
IX	-	1	-	1
X	2	1	1	4
zus.	26	41	27	94

Man sieht anhand der Tabelle, dass multiple Malignome bei Männern etwa gleichhäufig synchron wie metachron auftreten. Auch innerhalb der Gruppen sind, mit einer Ausnahme, keine besonderen Unterschiede festzustellen.

In der Gruppe III (oberer Respirationstrakt) tritt das Malignom in 6 von 7 Fällen als erstes auf, jedoch kein einziges Mal als letztes. Da diese Malignome aufgrund ihres klinischen Verhaltens häufig frühzeitig erkannt werden, gibt es für die Kranken eine gute Heilungschance und damit eine grössere Möglichkeit, im Laufe ihres weiteren Lebens an einem zweiten Tumor zu erkranken. Offen bleibt die Frage, warum das Malignom dieser Gruppe in unserer Untersuchung nie als nachfolgender und nur einmal als gleichzeitiger Tumor auftrat. Die kleine Zahl von sieben Malignomen gestattet jedoch auf keinen Fall Schlussfolgerungen hinsichtlich irgendeiner Disposition dieser Tumoren.

Sonst ist die zeitliche Folge des Auftretens der multiplen Malignome der Männer unauffällig.

b) Frauen
81 Malignome, davon
55 metachron aufgetreten und
26 synchron aufgetreten

Organgr.	1. Malign.	gleichztg.	2. Malign.	zus.
I	-	9	7	16
II	-	5	-	5
III	-	-	-	-
IV	-	1	9	1o
V	24	5	7	36
VII	-	2	1	3
VIII	1	3	-	4
IX	-	1	-	1
X	2	-	4	6
zus.	27	26	28	81

Die Tabelle der zeitlichen Aufeinanderfolge weiblicher multipler Malignome zeigt zwei Besonderheiten:
Erstens ist die Gruppe der metachron auftretenden multiplen Malignome mehr als doppelt so gross wie die der synchron auftretenden und
zweitens treten die Malignome der Gruppe V (weibl. Genitale und Mamma) in der überwiegenden Zahl der Fälle (nämlich in 24 von 27 Fällen) als erste auf.

Zur Begründung mag folgendes dienen: Das Collumcarcinom ist das weitaus häufigste aller Genitalkrebse und tritt frühzeitig auf. Es beeinflusst das durchschnittliche Sterbealter derart, dass Frauen mit Genital- und Mammakrebs bei uns mit 58,2 Jahren sterben, während das durchschnittliche Sterbealter sämtlicher Malignomträgerinnen bei 61,3 Jahren liegt. So wird verständlich, dass mehr Malignome bei den Frauen metachron auftreten als bei den Männern (nämlich 67,9 % zu 56,3 %), und dass von den zuerst auftretenden Malignomen die meisten Genitalkrebse sind.

Verdeutlicht wird dieser Sachverhalt noch in der nachfolgenden Tabelle des zeitlichen Verhaltens der weiblichen genital-extragenitalen Malignomkombinationen.

Tabelle XV

Zeitl. Folge der Malignome bei weibl. genital-extragenitalen Malignomkombinationen

Zahl der weibl. Genitalmalignome 36

Zahl d. genital-extragenit. Malignomkombin. 28

Organgr.	Genitalmalignom vorausghd.	gleichztg.	nachfgd.	zus.
I	6	3	-	9
II	1	1	-	2
III	-	-	-	-
IV	9	-	-	9
VII	1	-	-	1
VIII	-	1	1	2
IX	-	-	-	-
X	4	-	1	5
zus.	21	5	2	28

Hieraus geht hervor, dass das Genitalmalignom in 75 % aller Kombinationen mit extragenitalen Malignomen zuerst auftritt, wodurch der frühzeitige "Altersgipfel" der Genitalmalignome, aber auch ihre gute Heiungschance (Bauer (2)) unterstrichen werden soll.

So dürfen wir die zeitliche Folge des Auftretens der multiplen Malignome der Frauen für unauffällig halten.

Zusammenfassung

In der Arbeit hatten wir anhand von 17 868 Sektionen, unter denen sich 5 268 Fälle mit Malignomen befanden, die Häufigkeit von echter Tumormultiplizität zu untersuchen. Wir kamen zu dem Ergebnis, daß eine zufallsbedingte Häufigkeit von multiplen Malignomen gemäß der nach der Wahrscheinlichkeit errechneten Anzahl angenommen werden kann.

Unsere Berechnung des durchschnittlichen Sterbealters ergab mit 67,7 Jahren für männliche und 63,9 Jahren für weibliche Kranke mit multiplen Malignomen erheblich höhere Werte als für Kranke mit einfachem Malignom.

Weiterhin haben wir die multiplen Malignome auf eine etwaige Organdisposition überprüft und festgestellt, daß sie sich, mit einer gewissen Einschränkung bei den multiplen Malignomen des Verdauungs- und unteren Respirationstraktes, entsprechend den einfachen Malignomen auf die verschiedenen Organgruppen verteilen.

Eine Untersuchung der zeitlichen Reihenfolge des AUftretens der multiplen Malignome ergab keinen auffälligen Befund. Das etwas von der Norm abweichende Verhalten der Malignome des oberen Respirationstraktes kann bei der kleinen Zahl von sieben Malignomen zufällig sein.

Diese Arbeit wurde unter der Leitung von Prof. Dr. med. et phil. Karl Freudenberg als Weiterführung der Dissertationsarbeit von Frau Marianne Rollert angefangen. Prof. Freudenberg sah und genehmigte vor seinem plötzlichen Tode noch den ersten Entwurf.
Herrn Prof. Dr. Köhn bin ich für die weitere Leitung der Arbeit sehr zu Dank verpflichtet.

Literatur

1) Bartelheimer, H. und Maurer, H.J.	Diagnostik der Geschwulstkrankh. Thieme 1962
2) Bauer, K.H.	Das Krebsproblem, Springer 1963
3) Bauer, K.H. und Ott, G.	Materia Med. Nordmark, 17, 261, 1965
4) Berson und Berger	Internat. Abstr. Surg. 8o, 75, 1945
5) Billroth, T.	Allgem. chir. Path. u. Ther. Berlin 1868, 1871, 1875
6) Boyd, W.	Textbook of Pathol., Lea a. Febiger 3. Ed. 1938
7) Cocchi, U.	Schweiz, Z. f. allg. Path. u. Bakt. 3, 27o, 1941
8) Epstein, S.S., Payne, P.M. und Shaw, J.J.	Cancer (Philad.) 13/1, 137, 196o
9) Freudenberg, K.	Grundriss d. med. Statistik, Schattauer 1962 Ärzt. Mitt. 3, 68, 1955
1o) Goetze, O.	Z. f. Krebsforsch. 13, 281, 1913
11) Hanlon, F.R.	Amer, J. Cancer, 15, 2ool, 1931
12) Huber, H.	Z. f. Krebsforsch. 58, 1o3, 1951
13) Hurt, H.H. und Broders, A.C.	J. Lab. Clin. Med. 18, 765, 1933
14) v. Karger, J.	Arch. Geschw.forsch. 11, 211, 1957
15) Kilgore, A.R.	J.A.M.A. 77, 454, 1921
16) Köhn, K.	Gestaltwandel klass. Krankh. bilder, Springer 1957
17) Koller, S.	Graph. Tafeln, Darmstadt, Steinkopf 1953
18) Krone, H.A.	Geburtsh. u. Frauenheilk. 9, 848, 1956
19) Lund, C.C.	New. Engl. J.Med. 2o9, 1144, 1933
2o) Mider, G.B. Schilling, J.A. u.a.	Cancer 5, 11o4, 1952
21) Murray, J.A.	Lancet 213, 8oo, 1927
22) Owen, L.J.	J.A.M.A. 76, 1329, 1921
23) Peller, S.	Amer, J. Hyg. 34A, 1, 1941
24) Roesle, E.	Med. stat. Mitt. Reichsgesh . amt. 18, 1915

25) v. Rokitansky, G. — Allg. path. Anat. Bd.I, 3. Aufl. Wien 1855

26) Rollert, M. — Beitr. z. Frage d. Häufigkeit von prim. mult. malign. Tumoren, I.-D. Berlin 1964

27) Schinz, H.R. und Reich, T. — Dt. med. Wschr. 79, 1369, 1954 und 83, 2033, 1958

28) Schreiner, B.F. Wehr, W.H. — Amer, J. Cancer 2o, 418, 1934

29) Siebke, H. — Z. f. Krebsforsch. 23, 65, 1926

3o) Slaughter, D.P. — Intern. Abstr. Surg. 79, 89, 1944

31) Springorum, P.W. — Dt. med. Wschr. 41, 1363, 195o

32) Statist. Bundesamt — Fachserie A, Bevölkerung u. Kultur Reihe 7, Gesundh.wesen 196o (ersch. 1962)

33) Tullis, J.L. — J.Lab. Clin. Med. 27, 588, 1941

34) Wagner und v. Karger, J. — Z. f. Krebsforsch. 46, 34o, 1953

35) Watson, T.A. — Cancer 6, 365, 1953

36) Zylman, E. — Z. f. Krebsforsch, 58, 239, 1952

Diese Arbeit wurde unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Karl Freudenberg als Weiterführung der Dissertationsarbeit von Frau Marianne Rollert angefangen. Prof. Freudenberg sah und genehmigte vor seinem plötzlichen Tode noch den ersten Entwurf.
Herrn Prof. Dr. Köhn bin ich für die weitere Leitung der Arbeit sehr zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 6. März 1938 wurde ich als viertes von sechs Kindern des Diplomlandwirts Hans Freiherr von Rosen und seiner Ehefrau Eva, geb. Krüger, in Grocholin/Polen geboren.
Nach dem Besuch der Volksschule besuchte ich von 1947-57 den altsprachlichen Zweig der Augustinerschule Friedberg/H. und legte dort im Frühjahr 1957 das Abitur ab. Anschließend leistete ich einen dreijährigen Wehrdienst bei der Bundeswehr ab, aus der cih im Frühjahr 1960 als Leutnant der Reserve ausschied.
Im April 1960 began ci mit dem Medizinstudium in Münster in Westfalen, legte dort im Frühjahr 1961 die Vorphysikumsprüfung ab und studierte ab April 1961 an der FU Berlin weiter. Dort bestand ich im Herbst 1962 die Physikumsprüfung. Ich studierte, ausgenommen ein am der Universität Lausanne belegtes Sommersemester 1963, auch weiter an der FU Berlin und bestand dort im März 1966 das medizinische Staatsexamen.
Seit April 1966 bin cih im jüdischen Krankenhaus Berlin als Medizinalassistent beschäftigt.
Im August 1965 heiratete ich Marianne Vachenauer, geb. Bartelt, mit welcher ich seit Mai 1966 einen Sohn habe.